

## CÓMO PREPARARSE PARA UNA INSPECCIÓN DE BPC

---

### ¿Cuál es el propósito de dicha inspección?

Los inspectores de BPC tienen la responsabilidad de evaluar los procesos que determinan la seguridad, calidad y eficacia finales del medicamento en investigación. Asimismo, tienen la labor de garantizar que se evalúen y se monitoricen cuidadosamente la ética y la seguridad de los participantes potenciales.



Una inspección típica de BPC comprende una serie de factores, muchos de los cuales escapan de cierta forma al control directo del Promotor. Las prioridades de los investigadores se dividen entre la investigación y sus otras responsabilidades clínicas. Los participantes humanos no tienen obligación contractual alguna de cumplir con los protocolos. En raras oportunidades las actividades de los estudios se llevan a cabo en un ambiente controlado. Estos factores podrían tener, y con frecuencia tienen, un efecto sobre los hallazgos del investigador e imponen exigencias de diversa índole, y algunas veces inesperadas, sobre las personas vinculadas a la realización de una investigación clínica y al proceso de inspección de BCP.

### ¿Quién puede realizar la inspección?

- El Promotor (de conformidad con las normas 5.1.1 y 5.1.2 de BCP de la ICH)
- Autoridad Nacional Competente / Autoridad Regulatoria de Medicamentos
- Autoridades Regulatorias Internacionales (por ejemplo, FDA de los Estados Unidos)
- Organización de Investigación por Contrato (CRO) (norma 5.2.1 de BCP



de la ICH) en representación del Promotor

- Comités de Ética (Locales y Nacionales)
- Departamentos de Investigación y Desarrollo de Hospitales

### ¿Por qué razones se le podría elegir para llevar a cabo una auditoría?

- Nivel y naturaleza de las actividades de investigación
- Número de estudios clínicos en proceso de ejecución
- Cifras de reclutamiento inusualmente elevadas
- Antecedentes y hallazgos de inspecciones previas
- Número inusualmente bajo de eventos adversos serios y de eventos adversos
- Información de prácticas ilícitas / conducta inadecuada / fraude
- Resultados de las pruebas estadísticas de monitorización central del promotor

A nivel internacional, las autoridades competentes (agencias gubernamentales responsables de la verificación del cumplimiento de la BPC) adoptan distintos enfoques en cuanto al proceso de inspección.

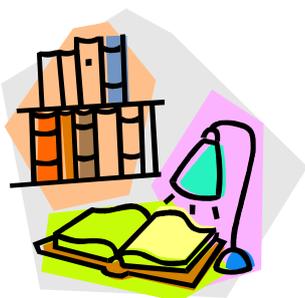
La preparación para la inspección debe considerar las siguientes etapas:

1. Antes de la notificación de inspección
2. Después de la notificación y antes del inicio de la inspección
3. Durante la realización de la inspección
4. Informes de la inspección
5. Respuestas a la inspección
6. Después de la culminación

## 1. Antes de la notificación de inspección

El proceso de preparación para la inspección regulatoria se debe iniciar mucho antes de que dicho evento se materialice y se debe tomar en cuenta desde el momento en el que se decide formar parte de algún Estudio Clínico. Toda la filosofía de ejecución de la investigación debe reflejar los principios de BCP de la ICH. El propósito de la inspección regulatoria consiste en recolectar evidencia sobre el compromiso frente a tales principios.

Esto no se puede lograr en unas cuantas semanas de actividad acelerada después del anuncio de la inspección, sino que se debe incorporar a cada uno de los procedimientos relacionados con el estudio.



### **Familiarícese con los requerimientos de BPC**

Además del Promotor, todas las personas involucradas en la realización de estudios clínicos, incluyendo todos los Sitios de Estudio, deben cumplir con los principios que se estipulan en la Sección 2 de las normas de BCP de la ICH, los cuales se relacionan con la conducta ética y la base científica de los estudios realizados; el manejo y la presentación de los datos; la fabricación, manejo, almacenamiento y uso de los productos en investigación; y la implementación de sistemas para garantizar la calidad de todos los aspectos vinculados a la investigación clínica.

### **Implemente procesos de reclutamiento y capacitación adecuados**

De manera más específica, el promotor y el personal de investigación clínica de la organización de investigación por contrato (CRO) (si corresponde) deben contar con la formación, capacitación y experiencia adecuadas para cumplir

con sus labores. (ICH-GCP 2.8) Esto se aplica al reclutamiento y capacitación en curso del personal así como a la selección y capacitación de los investigadores.

### **Establezca Procedimientos Operativos Estándar (SOP) de conformidad con la BPC**

Asegúrese de implementar SOP actualizados y que realmente reflejen las prácticas actuales. Capacite al personal sobre los procedimientos requeridos y documente dicha capacitación.

### **Incluya un SOP sobre cómo tratar a las autoridades regulatorias**

Si bien la BPC no establece un rango específico de SOP que se deban preparar, se recomienda incluir un procedimiento para el manejo de los distintos tipos de contacto con las autoridades regulatorias que se podrían producir. Dicho procedimiento debe incluir la inspección regulatoria de cada una de las Buenas Prácticas relevantes. En lo que respecta a todos los SOP, este procedimiento se debe preparar y/o acordar entre aquéllos con mayor participación en las actividades y se debe someter a la aprobación de la alta dirección. Los ejemplares de estos procedimientos deben ponerse a disposición del personal, el cual deberá conocer su contenido y recibir la capacitación correspondiente.

### **Sepa qué esperar durante una inspección**

La preparación para la inspección involucra conocer lo que usualmente sucede durante una inspección regulatoria. La asistencia a conferencias, las conversaciones con colegas y la revisión de literatura relevante constituyen herramientas beneficiosas para lograr dicha comprensión. Cabe recordar que la inspección es tan solo una auditoría formal y, tal como se establece en la BPC (5.1.1), se requiere que el promotor implemente y mantenga mecanismos para garantizar la calidad.

## 2. Después de la notificación y antes del inicio

El periodo posterior a la notificación de la inspección propuesta y previo a la llegada real de los inspectores claramente constituye la fase más crítica de la etapa de preparación. Por lo general, este periodo podría durar de dos semanas hasta dos meses. Sin embargo, en algunas ocasiones los inspectores podrían llegar de manera inesperada y sin previa notificación. Cuando esto ocurre, el SOP para el manejo de inspecciones regulatorias cobra una importancia especial, ya que cualquier preparación adicional resultaría imposible.

Suponiendo que se recibió algún tipo de notificación sobre la inspección propuesta, se podrá llevar a cabo una serie de actividades y algunas de éstas serán solicitadas o requeridas por los propios inspectores.

### **Considere nombrar un Equipo Coordinador de la Inspección**

Éste adquiere mayor valor cuando se trata de un equipo multidisciplinario que pueda relacionarse con los departamentos y secciones relevantes antes, durante y después de la inspección. El equipo podrá asumir la coordinación de todas las etapas de preparación para la inspección y también podrá lidiar con asuntos logísticos.

### **Proporcione los documentos necesarios a los Inspectores**

#### ***El protocolo***

En aquellos casos en los que un estudio específico sea el centro de la inspección, por lo general los inspectores pedirán que se les envíe una copia del protocolo y de la documentación de consentimiento para que puedan prepararse para la inspección. Es importante garantizar que se envíen todas las modificaciones del protocolo a

los inspectores. No es del todo extraño que se presenten versiones incorrectas de la documentación o documentos incompletos.

#### ***El Folleto del Investigador***

Los inspectores también podrían solicitar una copia del folleto de investigación y, nuevamente, vale la pena considerar si existían versiones previas vigentes durante el periodo de realización del estudio, las cuales se deberían presentar junto con la versión actual.



#### ***Documentos de consentimiento***

Con respecto a la documentación de consentimiento, los inspectores esperan poder ver la hoja de información del paciente así como el formulario de consentimiento en blanco que deberán firmar el investigador y el paciente. Si se preparó un formulario de consentimiento genérico como parte del protocolo, éste se presentará junto con las versiones específicas de cada sitio, en caso de que éstas se utilicen. Verifique que las versiones presentadas hayan sido aprobadas por los Comités de Ética y que sean las que realmente se utilizan en los sitios de investigación.

#### ***Otros documentos***

Existe la posibilidad de que los inspectores soliciten otros documentos antes de la inspección o, de manera alternativa, podrían solicitar que estos se encuentren disponibles al momento de la inspección propiamente dicha. En cualquier caso, sería de utilidad preparar una Carpeta del Inspector que contenga toda esta información. Por lo general se prepara un duplicado de dicha carpeta para tener un registro completo de la información que se presentó a los inspectores. Las carpetas se pueden presentar durante el transcurso de la inspección y el duplicado de las mismas se podrá relacionar posteriormente con el informe de la inspección, lo cual podría tener un valor incalculable en el

proceso de preparación para inspecciones posteriores.

### Realice los arreglos necesarios

Además de la información proporcionada en la Carpeta del Inspector, los inspectores también querrán que se aclaren otros aspectos relacionados con la preparación para la inspección. En especial, se debe establecer una agenda y una serie de citas.



## 3. Durante la inspección

Las tareas se pueden clasificar en dos secciones: En primer lugar, la preparación para la revisión de los sistemas de calidad del promotor; en segundo lugar, la preparación para los aspectos de la inspección específicos del estudio. Seleccione aquello que pudiera ser relevante tomando como base el tipo de inspección prevista.

### Indicaciones:

- Evite los cambios drásticos en el sistema antes de la inspección
- Asegúrese de que el personal se encuentra familiarizado con los SOP, las políticas, los departamentos de soporte y sus ubicaciones
- Verifique el control de las versiones y la integridad de la documentación
- Tenga evidencia para las pruebas fuera de los horarios establecidos / procedimientos de emergencia
- Identifique las áreas de debilidad así como las medidas correctivas
- Sea honesto



### Sistemas de Calidad del Promotor

Elabore sus SOP y asegúrese de establecer distintas funciones y departamentos para recibir a los inspectores, de ser necesario. Asegúrese de que la documentación necesaria se encuentra disponible y que todos los miembros del personal están al tanto de

lo que se podría requerir de ellos. El personal debe estar preparado para una revisión de sus registros de capacitación, curriculum vitae y descripciones de su cargo. Es probable que los inspectores no limiten su atención a los miembros del personal de mayor rango, por lo que incluso aquéllos con cargos inferiores deben estar preparados.

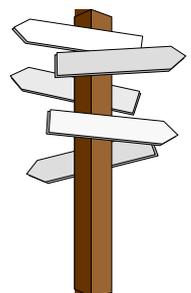
Al preparar al personal para una entrevista potencial, es importante discutir el grado de apertura que se debe mostrar a los inspectores. Asimismo, resulta importante impartir confianza al personal indicándole que las inspecciones no suelen ser pruebas de memoria. Los miembros del personal podrán tener documentos de referencia a la mano y no deberían dudar en revisarlos cuando los inspectores realicen alguna pregunta. No obstante, los inspectores esperan que los miembros del personal conozcan la documentación y puedan encontrar la información relevante con rapidez.

Además de las declaraciones de los miembros del personal durante la entrevista, los inspectores también esperan poder documentar de evidencia de las actividades descritas. Por favor tenga en mente la famosa frase "si no está documentado, es sólo un rumor".

Es probable que los inspectores deseen visitar áreas funcionales específicas a fin de observar mientras realizan la entrevista y revisan la documentación. Sería sensato revisar previamente aquellas áreas que se podrían visitar para identificar cualquier problema evidente y corregirlo con la debida anticipación.

### Aspectos Específicos del Estudio

Uno de los focos principales de la inspección específica del estudio corresponde a la documentación. Por ende, el proceso de preparación debe incluir una revisión de los archivos del estudio para verificar que se disponga de



los documentos esenciales que se detallan en la Sección 8 de las Normas de BPC-ICH, así como para verificar el estado general de los archivos. Dicha revisión no sólo debe incluir el archivo maestro de su departamento clínico, sino también todos los archivos específicos del estudio que se encuentren en otros departamentos como los de gestión de datos, estadísticas y farmacovigilancia.

La preparación del personal con respecto a los aspectos específicos del estudio para la inspección debe reflejar los comentarios de la sección anterior y debe incluir al personal del sitio de investigación. Muchos de los miembros del personal de investigación serán completamente ajenos al proceso de inspección y es probable que ni siquiera hayan pasado por una auditoría de calidad, por lo que se mostrarán aprensivos y necesitarán que se les de seguridad y la debida preparación.

Inicialmente, es importante describir al investigador y a su personal cuál es el propósito de la inspección. Posteriormente, se debe describir el procedimiento de inspección que posiblemente se ponga en práctica, quiénes estarán presentes junto con el inspector así como cuál es la documentación y las áreas que probablemente querrá ver el inspector. Se debe establecer la disponibilidad del personal relevante y de las instalaciones de soporte como el centro de fotocopiado, arreglos para el suministro de bebidas, almuerzo, etc., una base para que los inspectores puedan trabajar, fuentes de energía para las computadoras portátiles y la ubicación de los servicios higiénicos y los servicios de transporte local. El equipo de inspección debe determinar qué miembros del personal del promotor estarán disponibles para acompañar a los inspectores en los sitios de investigación.



Es de vital importancia que un miembro del personal del promotor revise el archivo del investigador justo antes de la inspección. De esta forma se garantiza que no se haya alterado o retirado ningún elemento desde la última revisión, por lo general a cargo del monitor. Por ejemplo, los investigadores podrían haber necesitado una copia de un CV, retiraron temporalmente dicha copia del archivo maestro del estudio y olvidaron colocarla nuevamente en su lugar.

Es importante establecer quiénes deberán estar presentes tanto en la entrevista inicial como en las entrevistas de cierre. En la medida de lo posible, la ubicación y los horarios se deben acordar de manera anticipada, pero todo el personal debe ser consciente de que se debe mantener la flexibilidad necesaria para ajustarse a los cambios que se realicen al cronograma planificado de la inspección. El Equipo Coordinador de la Inspección debe determinar quién los representará y quién llevará el registro de las reuniones con los inspectores.

#### **La Inspección – qué se debe esperar:**

- Llegada
- Reunión de Apertura presidida por el Inspector
  - Presentaciones
  - Revisión del plan
  - Actualización sobre cambios significativos
  - Expectativas
- Entrevistas con el Personal
  - Expectativas:
    - ¿El estudio cuenta con la participación de las personas correctas?
    - ¿Estas personas pueden describir sus roles y responsabilidades?
  - ¿Quiénes pueden ser entrevistados? Básicamente todo aquel involucrado en la organización, aprobación y realización del estudio.
    - clínicos
    - enfermera de investigación
    - gerente de datos/asistente de datos
    - estadista, farmacéutico
    - gerente de aseguramiento de la calidad



- personal de registros médicos
- gerente de Investigación y Desarrollo
- personal de informática
- administrador de ética
- gerente del proyecto
- personal del departamento de soporte

#### 4. Informes de la inspección

Antes de que se inicie la fase de elaboración de informes de la inspección, el Equipo Coordinador de la Inspección de la Compañía Promotora debe establecer, junto con los inspectores, a quiénes se dirigirá el informe final.

Con el fin de garantizar la exactitud de los informes y para ahorrar tiempo, se debe proporcionar a los inspectores listas con los nombres, cargos y funciones de toda las personas entrevistadas o involucradas de alguna otra forma en la inspección, así como las direcciones completas de todas las ubicaciones relevantes.



Resulta de utilidad establecer el formato del informe, la forma en la que se presentará el informe y cómo se solicitará la implementación de medidas en el informe. Asimismo, los inspectores deben brindar asesoría con respecto a los plazos para la presentación de respuestas y la implementación de medidas así como el tipo de respuestas y/o evidencia de las medidas que se soliciten.

#### 5. Respuestas a la inspección

Muchas compañías se sorprenden por la cantidad de esfuerzo que demanda el periodo de seguimiento de la inspección. Una vez que los inspectores culminan la entrevista final y abandonan el sitio de la inspección final, se respira un aire de

alivio y las personas tienden a querer relajarse.



No obstante, sin importar qué tan positiva fue la inspección, es probable

que se requiera algún tipo de respuesta al informe de la inspección. Se debe otorgar la seriedad del caso a dicha respuesta, la cual requerirá una cantidad de tiempo y esfuerzo considerable por parte del personal responsable de la compañía.

Las personas encargadas de preparar las respuestas deben recibir información sobre los requerimientos de los inspectores con respecto al formato de las respuestas, se debe preparar y acordar un plan de acción con la gerencia y el personal deberá tener presente que las respuestas se deben presentar a los inspectores dentro de los plazos establecidos.

En algunas ocasiones será difícil cumplir con los requerimientos de tiempo de los inspectores y, en estos casos, las dificultades existentes se deben discutir con los inspectores tan pronto como la compañía las identifique. La flexibilidad de los inspectores para el manejo de estos problemas variará en cada caso.

El Equipo Coordinador de la Inspección interno se deberá preparar para elaborar un registro completo de la inspección, las respuestas presentadas y los plazos de tiempo que se acordaron con los inspectores. Dicho equipo o la división de aseguramiento de la calidad asumirán la responsabilidad de garantizar el cumplimiento real de las medidas establecidas.

#### Categorías de Hallazgos

- Observaciones
- Recomendaciones
- IMPORTANTES
- CRÍTICAS



## Consecuencias de los Hallazgos CRÍTICOS

- o Suspensión o Terminación de la Investigación
- o Notificaciones de Incumplimiento - ética de la información, promotor, etc.
- o Delitos Penales - trasgresión de disposiciones - suministro de información falsa o engañosa
- o Sanciones - Multas /Encarcelamiento

## 6. Después de la culminación

Cabe recordar que las cosas no terminan cuando los inspectores abandonan las instalaciones y se finaliza el informe. Los inspectores no desaparecen y es muy probable que se repita la visita. De ser así, naturalmente harán referencia a los informes de inspecciones previas así como a las medidas establecidas, y buscarán evidencia de la implementación de tales medidas así como sobre la solución definitiva de los problemas identificados previamente. Por tal motivo, si se le notifica sobre una inspección posterior, el registro completo que se encuentra en el archivo de la última inspección tendrá un valor incalculable para el proceso de preparación para esta nueva inspección.

Es mucho más probable que se realicen inspecciones posteriores si las respuestas a inspecciones previas no se consideraron como satisfactorias.



Sin embargo, el temor a las inspecciones posteriores no debe ser la motivación principal del periodo de seguimiento de una inspección. La existencia de un Equipo Coordinador de la Inspección multidisciplinario así como una mayor conciencia del personal y la gerencia con respecto a todos los aspectos funcionales de los principios de BPC se deben considerar como una oportunidad para revisar el proceso de investigación clínica en su totalidad. El grado de entusiasmo y motivación debe

ser elevado siempre que dicha revisión sea rápida, eficiente y relevante.

Finalmente, como resultado del proceso de inspección sería recomendable revisar el SOP relacionado con el manejo de la inspección regulatoria para determinar si se deben adoptar procedimientos diferentes o mejores en el futuro.

## RESUMEN

El lema "esté preparado" es sumamente importante para las inspecciones regulatorias. Los mismos inspectores hacen hincapié sobre su propia preparación para garantizar que usted haga lo mismo. No obstante, de existir un fuerte compromiso frente a los principios de la Buena Práctica Clínica empezando por el promotor y los Investigadores Principales hasta los miembros de menor rango, el personal tendría poco que temer de las visitas de las autoridades regulatorias. Se deberían estar implementando prácticas clínicas ética y científicamente seguras y ya se debería disponer de SOP actualizados y acordes a la BPC-ICH. Se capacitará al personal y éste deberá ser lo suficientemente adaptable como para hacer frente a las inspecciones regulatorias con poca anticipación.

Si bien los enfoques varían con cada inspector, usted debería considerar al proceso de inspección como una experiencia valiosa y una herramienta de aprendizaje de gran utilidad.